

O panorama da vigilância de eventos adversos pós-vacinação ao fim da década de 2010: importância, ferramentas e desafios

Surveillance of adverse events following immunization in the late 2010s: an overview of the importance, tools, and challenges

El panorama de la vigilancia de eventos adversos posvacunación al final de la década de 2010: importancia, herramientas y desafíos

Patrícia Mouta Nunes de Oliveira ¹
Letícia Kegele Lignani ¹
Deborah Araújo da Conceição ¹
Paula Molinari Cardoso de Mello Farias ¹
Paulo Roberto Gomes Takey ¹
Maria de Lourdes de Sousa Maia ¹
Luiz Antonio Bastos Camacho ²

doi: 10.1590/0102-311X00182019

Resumo

A vacinação é uma das ações mais efetivas para proteger o indivíduo e a população contra doenças imunopreveníveis. Vacinas são produtos seguros e eficazes, porém, como qualquer outro medicamento, podem causar eventos adversos, que ganham maior visibilidade na medida em que as doenças são controladas, eliminadas ou erradicadas. Este trabalho analisou as ações de vigilância de eventos adversos pós-vacinação (EAPV) com base em dados da literatura científica e sites de programas de imunizações, agências reguladoras e de saúde, além da expertise dos autores nas áreas de imunizações e farmacovigilância. Com o aumento do número de vacinas no calendário básico e a ampliação do acesso da população, tornou-se fundamental o estabelecimento de um sistema eficiente de vigilância de EAPV no Brasil. Entretanto, a subnotificação de casos no Brasil e em outros países dificulta a detecção de EAPV, principalmente os raros. Informações sempre atualizadas sobre o benefício/risco das vacinas permitem que programas de imunizações deem respostas rápidas e claras aos rumores de EAPV. Isso garante a confiabilidade no sistema, ainda mais diante do crescente movimento antivacínista e a influência cada vez maior das mídias sociais na opinião pública.

Imunização; Programas de Imunização; Vigilância de Produtos Comercializados

Correspondência

P. M. N. Oliveira
Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos, Fundação
Oswaldo Cruz.
Av. Brasil 4365, Pavilhão Rocha Lima, Rio de Janeiro,
RJ 21040-900, Brasil.
patricia.mouta@bio.fiocruz.br

¹ Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos, Fundação
Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, Brasil.

² Escola Nacional de Saúde Pública, Fundação Oswaldo Cruz,
Rio de Janeiro, Brasil.



Introdução

A imunização é uma das ações de saúde pública mais eficazes para proteger o indivíduo e a população contra doenças imunopreveníveis, sendo responsável por salvar milhões de vidas. As vacinas são produtos seguros e eficazes, porém, como qualquer outro medicamento, não são isentas de eventos adversos ¹. Um evento adverso pós-vacinação (EAPV) é qualquer ocorrência médica indesejada após a vacinação, mas não tem necessariamente uma relação causal com o uso do produto, podendo ser um sintoma, doença ou um achado laboratorial anormal ².

Dois fatores elevam a percepção de que as vacinas devem ser mais seguras que outros medicamentos ou tratamentos: (a) as vacinas são, normalmente, administradas em pessoas saudáveis e, por isto, há menor tolerância para os riscos quando comparadas a medicamentos administrados em pessoas doentes; (b) os EAPV ganham maior visibilidade da população, pois cada vez menos pessoas contraem a doença devido aos programas de imunizações consolidados, com recomendação universal, e às vezes obrigatória, com alta cobertura sustentada e vacinas eficazes, o que levou ao controle, eliminação e até erradicação de algumas doenças ³.

Com a queda da prevalência de doenças imunopreveníveis como resultado de programas eficazes de imunizações, a vigilância e investigação dos EAPV tornaram-se ainda mais importantes para a saúde pública ^{4,5}. Há maior preocupação sobre a qualidade e segurança das vacinas e mais informações são exigidas pelo público e profissionais de saúde. Nessa situação cada vez mais complexa, determinar se uma vacina é a causa de um EAPV ou se o mesmo é mera coincidência temporal requer uma investigação detalhada e uma avaliação cuidadosa da causalidade ^{1,5}.

No Brasil, a vigilância dos EAPV é realizada pelo Programa Nacional de Imunizações (PNI) do Ministério da Saúde, pelos laboratórios produtores de vacinas, pelos profissionais de saúde e pela população usuária. A notificação e investigação adequada dos EAPV possibilitam a identificação correta dos eventos realmente causados pelas vacinas e o descarte de eventos coincidentes ⁶. A vigilância de EAPV é parte da farmacovigilância, definida como a ciência e as atividades relativas à detecção, avaliação, compreensão e prevenção de eventos adversos ou de qualquer outro problema relacionado a medicamentos ⁷.

Os registros de EAPV em indivíduos vacinados na rede pública são disponibilizados pelo Ministério da Saúde, por meio da Coordenação Geral do PNI (CGPNI), no Sistema de Informação da Vigilância de Eventos Adversos Pós-Vacinação (SI-EAPV) ^{8,9}. O PNI iniciou a vigilância de EAPV em 1992, sendo a notificação compulsória instituída em 15 de julho de 2005 ¹⁰. Para os serviços da rede privada a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) disponibiliza o Sistema Nacional de Notificações para a Vigilância Sanitária (NOTIVISA) ¹¹. Assim, os EAPV notificados no país procedem dessas duas fontes. Já as indústrias farmacêuticas devem reportar EAPV com seus produtos conforme a RDC nº 4/2009 da Anvisa ^{12,13}.

A falta de resposta efetiva das autoridades de saúde a um evento atribuído a uma vacina pode afetar a confiança da população nos programas de vacinação e levar a quedas nas coberturas vacinais e retorno de doenças ⁵. Um estudo que avaliou a confiança nas vacinas e a hesitação em vacinar no Brasil entrevistou 952 pessoas, destas, 16,5% demonstraram hesitação em vacinar. Dos cinco motivos mais citados pelos entrevistados para a hesitação em vacinar, três estão relacionados a dúvidas sobre segurança e efetividade das vacinas ¹⁴. Para garantir a confiança do público nos programas nacionais de imunizações, os envolvidos no processo devem conhecer os EAPV e estar preparados para responder prontamente às questões de segurança, evitando a disseminação de notícias falsas e boatos ⁵.

Na época atual, em que as *fake news* estão por toda parte e se espalham com velocidade alarmante, torna-se imperativo concentrar esforços na disseminação rápida e maciça de informações verdadeiras e confiáveis. A resposta oportuna às preocupações do público sobre a segurança das vacinas, e a comunicação efetiva, aumentam a confiança da população e preservam a integridade do programa de imunizações ⁸.

De acordo com o estudo *As Fake News Estão Nos Deixando Doentes?* ¹⁵, 67% dos entrevistados demonstraram acreditar em ao menos uma informação imprecisa sobre vacinas. A maioria das pessoas que não acredita na segurança das vacinas viu notícias negativas em redes sociais ou aplicativos de mensagens instantâneas. A disseminação de notícias falsas por intermédio de aplicativos de mensagens instantâneas levou o Ministério da Saúde a criar, em 2018, um canal para recebimento e apuração

de notícias sobre saúde. Por meio do WhatsApp é possível encaminhar a mensagem recebida, que é analisada e respondida com a avaliação da veracidade ¹⁶.

O objetivo deste trabalho foi analisar as ações de vigilância de EAPV no Brasil, assim como em outros países, considerando dados publicados em literatura científica, sites dos programas de imunizações e agências reguladoras e de saúde, além da expertise dos autores nas áreas de imunizações e farmacovigilância.

Panorama da vigilância de EAPV no mundo

De acordo com dados publicados, 48% de todas as pessoas do mundo vivem em países sem sistemas de vigilância da segurança das vacinas ⁹. O Plano de Ação Global para Vacinas (GVAP) da Organização Mundial da Saúde (OMS) identifica o estabelecimento e fortalecimento de sistemas de notificação de EAPV como uma atividade prioritária para os programas de imunizações, e define o índice de notificações de EAPV (número de EAPV por 100 mil nascidos vivos) como um indicador de desempenho para monitorar o progresso destes programas ⁹. Em 1999, a OMS criou o Comitê Consultivo Mundial sobre Segurança das Vacinas (GACVS) ⁴, com o objetivo de fortalecer as atividades de segurança no uso de vacinas. Esse comitê publica relatórios envolvendo questões de segurança, dando suporte aos programas de imunizações.

A avaliação contínua da segurança das vacinas requer a comparabilidade entre dados de ensaios clínicos e sistemas de vigilância. Para isso, são necessárias definições padronizadas de casos para eventos adversos e diretrizes para sua confirmação, registro e apresentação ³. Em 2000, a OMS apoiou a criação da Colaboração Brighton ¹⁷, grupo que desenvolve definições padronizadas para eventos adversos. Esse grupo foi pioneiro na elaboração de diretrizes para a coleta, análise e apresentação padronizada de dados de segurança de vacinas ³ e, até o primeiro semestre de 2019, 61 diretrizes tinham sido desenvolvidas ^{17,18}.

Nos Estados Unidos, o Centro de Controle e Prevenção de Doenças (CDC), em conjunto com a Agência de Administração de Alimentos e Medicamentos (FDA), utilizam o sistema de notificação de eventos adversos VAERS (*Vaccine Adverse Event Report System*) para a vigilância de EAPV desde 1990 ¹⁸. É um sistema de notificação passivo, obrigatório para profissionais de saúde e fabricantes, e acessível a qualquer cidadão. Por seu acesso amplo e base acessível, o VAERS é uma rica fonte de informação sobre segurança das vacinas, no entanto, os relatos devem ser considerados com cautela, pois nem sempre são verificados por profissionais de saúde. Os dados do VAERS são transmitidos para o Centro de Monitoramento Uppsala (UMC; Uppsala, Suécia), o centro colaborador da OMS para o monitoramento da segurança de medicamentos ^{19,20}.

Na Europa, o desenvolvimento da vigilância de EAPV foi heterogêneo ²¹. Atualmente, a Agência Europeia de Medicamentos (EMA) utiliza o EudraVigilance, um sistema que facilita o relato eletrônico de suspeitas de reações adversas relacionadas a medicamentos e a análise destes dados, permitindo a detecção oportuna de possíveis problemas de segurança ²². Essas informações estão disponíveis *on-line* para toda população e são um importante banco de dados para a consulta de suspeitas de reações adversas relacionada a medicamentos, incluindo as vacinas.

A vigilância de EAPV tem suas particularidades em cada país. Uma visão geral das semelhanças e diferenças entre alguns países é mostrada no Quadro 1 e permite a comparação entre programas de imunizações e seus respectivos sistemas de vigilância.

Países de diferentes continentes, com variados graus de desenvolvimento socioeconômico apresentam programas públicos de imunizações, exceto os Estados Unidos, onde o sistema de vacinação não é totalmente financiado pelo governo ²³. Em todos os países avaliados, a vigilância de EAPV é passiva, e três deles também realizam vigilância ativa. O gerenciamento dos dados de EAPV é realizado pelo programa de imunizações, pela agência reguladora ou por outras áreas do Ministério da Saúde. Nesses diferentes cenários, o acesso ao número de eventos adversos notificados varia substancialmente, dificultando o cálculo da taxa de relatos por 100 mil nascidos vivos.

A taxa de notificações de EAPV por 100 mil nascidos vivos foi proposta pelo GACVS e adotada pelo SAGE (Grupo Expertos em Assessoria Estratégica) da OMS como um indicador para identificar países com sistema de vigilância de EAPV bem estabelecido. Esse indicador vem sendo monitorado

Quadro 1

Programas de imunizações e respectivos sistemas de vigilância de eventos adversos de alguns países.

País	Estimativa da população *	Perfil do programa de imunizações	Número de vacinas no portfólio do programa	Implementação do sistema vigilância de EAPV	Sistema de vigilância de EAPV em uso	Notificação (quem notifica?)	Gerenciamento do sistema de vigilância de EAPV	Disponibilidade dos dados de EAPV
Austrália ^{66,67}	24,6 milhões	Público	16	1997	Passiva e ativa	Profissionais de saúde: telefone; alguns estados também disponibilizam <i>sites</i> . Consumidores: formulário preenchido enviado por fax, e-mail ou via postal; formulário <i>on-line</i> no <i>site</i> da Administração de Bens Terapêuticos (TGA)	TGA. AusVaxSafety – NCIRS (Centro Nacional de Pesquisa e Vigilância de Imunização)	Relatórios periódicos de vigilância de EAPV disponibilizados desde 2003 no <i>site</i>
Brasil ^{19,68}	209,3 milhões	Público	18	1992	Passiva	Compulsória para profissionais de saúde (Sistema de Informação do Programa Nacional de Imunizações – SI-PNI) e indústria (Sistema Nacional de Notificações para a Vigilância Sanitária – NOTIVISA). Público em geral (NOTIVISA)	Programa Nacional de Imunizações (PNI); Sistema de Informação da Vigilância de Eventos Adversos Pós-Vacinação (SI-EAPV). Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa); NOTIVISA/ Vigimed	SI-PNI disponibiliza dados aos produtores após avaliação e definição de causalidade

(continua)

Quadro 1 (continuação)

País	Estimativa da população *	Perfil do programa de imunizações	Número de vacinas no portfólio do programa	Implementação do sistema vigilância de EAPV	Sistema de vigilância de EAPV em uso	Notificação (quem notifica?)	Gerenciamento do sistema de vigilância de EAPV	Disponibilidade dos dados de EAPV
Canadá ⁶⁹	37,1 milhões	Público	19	1987	Passiva (adulto); ativa (crianças)	Enfermeiros, médicos e farmacêuticos que trabalham na imunização ou no manejo de EAPV. Produtores reportam diretamente ao Ministério da Saúde. Vigilância ativa pediátrica para EAPV selecionados (Programa Ativo de Monitoramento da Imunização - IMPACT)	A Agência de Saúde Pública do Canadá centraliza os reportes de EAPV de departamentos de saúde de províncias e territórios, profissionais de saúde e da indústria farmacêutica	Relatórios quadrimestrais disponíveis (até 2016) no site da Agência de Saúde Pública com dados gerais
China ⁷⁰	1,4 bilhão	Público	11	2005	Passiva	Serviços de saúde, clínicas de vacinação, agências de monitoramento de reação adversa a medicamentos, fabricantes de vacinas	Ministério da Saúde e Agência Regulatória Chinesa	Análise da vigilância nacional de EAPV publicada mensalmente no boletim do programa de imunização, distribuído ao Centro Chinês de Controle e Prevenção de Doenças (CDC) e compartilhado com as agências de monitoramento eventos adversos

(continua)

Quadro 1 (continuação)

País	Estimativa da população *	Perfil do programa de imunizações	Número de vacinas no portfólio do programa	Implementação do sistema vigilância de EAPV	Sistema de vigilância de EAPV em uso	Notificação (quem notifica?)	Gerenciamento do sistema de vigilância de EAPV	Disponibilidade dos dados de EAPV
Cuba ^{71,72}	11,4 milhões	Público	13	1996	Ativa (menores de 1 ano); passiva (demais grupos etários)	Em formulário próprio, profissionais de saúde e indústrias	Centro para o Controle Estatal de Medicamentos, Equipes e Dispositivos Médicos (CECMED)/ Ministério da Saúde	Boletins periódicos com informações gerais
Estados Unidos ⁷³	327,2 milhões	Privado	12	1990	Passiva	Profissionais de saúde, produtores e público em geral	O Sistema de Notificação de Eventos Adversos de Vacinas (VAERS) é co-administrado pelo Centro de Controle e Prevenção de Doenças (CDC) e pela Agência de Administração de Alimentos e Medicamentos (FDA)	Público, por meio do sistema VAERS Wonder
Gana ⁷⁴	29,4 milhões	Público	9	Não informado	Passiva	Profissionais de saúde, consumidores, produtores	Programa expandido de imunizações coordena o monitoramento de EAPV	Dados de farmacovigilância local não disponíveis no <i>site</i>
Índia ⁷⁵	1,35 bilhão	Público	11	1988	Passiva	Em formulário eletrônico (eCRF), profissionais de saúde e indústrias	Agência reguladora	Boletins na Internet com análise de dados de EAPV

(continua)

Quadro 1 (continuação)

País	Estimativa da população *	Perfil do programa de imunizações	Número de vacinas no portfólio do programa	Implementação do sistema vigilância de EAPV	Sistema de vigilância de EAPV em uso	Notificação (quem notifica?)	Gerenciamento do sistema de vigilância de EAPV	Disponibilidade dos dados de EAPV
Paquistão ^{76,77}	200,8 milhões	Público	9	2016	Passiva	Não informado	Não informado	Dados de farmacovigilância local não disponíveis no <i>site</i>
Reino Unido ^{78,79}	66,5 milhões	Público	14	1964	Passiva	Passiva; público, produtores e profissionais de saúde. Cada país tem seu sistema de notificação (na Inglaterra é o Yellow Card)	Agência Reguladora de Medicamentos e Produtos para a Saúde	EudraVigilance disponibiliza dados de toda a Europa

EAPV: eventos adversos pós-vacinação.

* Segundo dados da Organização Mundial da Saúde ⁸⁰.

em níveis mundial e nacional. Em 2017, 114 países reportaram mais de 10 eventos/100 mil nascidos vivos, um aumento significativo (> 40%) se comparado aos dados de 2010 ^{24,25}.

Em 2016, houve um movimento para a melhoria dos sistemas de vigilância em países em desenvolvimento, com base na iniciativa *Global Vaccine Safety Blueprint*. O objetivo era auxiliar países em desenvolvimento a montar planos de trabalho e desenvolver sistemas de vigilância. Foram criados comitês nacionais para assessorar a elaboração de normas e protocolos para a vigilância de EAPV.

Até 2016, o Brasil relatava mais de 10 EAPV/100 mil nascidos vivos, mas no relatório de 2017 a frequência de notificações foi menor, mostrando um cenário preocupante de piora do sistema nacional de vigilância de EAPV ^{24,25}.

Outra diferença observada entre os países avaliados é o número de doenças imunopreveníveis abrangidas pelo calendário básico de imunizações, conforme mostra o Quadro 2. Além da variação no número de vacinas, a oferta de vacinas mais reatogênicas, como a BCG e a vacina combinada de difteria, tétano e pertussis de células inteiras pode afetar a frequência de notificações de EAPV.

Panorama da vigilância de EAPV no Brasil

No Brasil, o PNI foi instituído pelo Ministério da Saúde em 1973, iniciando uma nova etapa na história das políticas de saúde pública, com foco na prevenção e contribuindo para a redução da morbidade e mortalidade por doenças transmissíveis ²⁶. As ações de vacinação já eram realizadas no país, mas sem uma coordenação que as organizasse ²⁷.

Com o aumento do número de vacinas no calendário básico ao longo dos anos e a ampliação do acesso da população, tornou-se fundamental o estabelecimento de um sistema de vigilância de EAPV. Seguindo tendência internacional, em 1991 foi criado o Comitê Técnico Assessor em Imunizações (CTAI) como um fórum permanente de assessoria técnico-científica ao PNI. Ainda naquele ano, foi iniciada a elaboração de fichas de notificação, definição de fluxos de trabalho e normatização de

Quadro 2

Disponibilidade das vacinas nos programas nacionais de imunizações de alguns países.

Vacina	Brasil ⁸¹	Estados Unidos ⁸²	Canadá ⁵⁹	Austrália ⁶⁰	Reino Unido ⁸³	México ⁸⁴	China ⁷⁰	Gana ⁸⁵	Cuba ⁶¹	Paquistão ⁷⁷	Índia ⁸⁶
BCG			*		**						
Hepatite A			*		**						
Hepatite B											
Tríplice bacteriana (DTPw ou DTPa ou combinadas com Hepatite B, IPV e/ou Hib)											
Haemophilus influenzae B											
Poliomielite inativada											
Poliomielite oral	***					***	***				
Rotavírus											
Pneumocócica conjugada (7, 10 ou 13-valente)											
Meningocócicas conjugadas (C ou ACWY)											
Meningocócica B											
Influenza	**										
Febre amarela											
Tríplice viral (sarampo, caxumba, rubéola)											
Dupla viral (sarampo, rubéola)	#	#	#	#	#	#			#		
Sarampo	#	#	#	#	#	#	#		#		#
Varicela (isolada ou vacina tetraviral)											
HPV											
Pneumocócica polissacarídica	**		*								
dTpa	**										
Herpes zoster			*	**	**						

Nota: verde = disponível; branco = indisponível ou não utilizada pelo país.

* Recomendada em algumas províncias do país;

** Disponível para alguns grupos populacionais específicos, de acordo com a estratégia de imunização;

*** Imunização sequencial (reforços e campanhas);

Doenças imunizadas com o uso de vacina tríplice viral ou só de sarampo.

condutas clínicas. A capacitação das equipes municipais e estaduais envolvidas nas ações de imunização tem sido essencial para aumentar a sensibilidade do sistema na captação de casos de EAPV ⁶. A necessidade de orientar e padronizar a notificação e investigação dos casos de EAPV levou o Ministério da Saúde a publicar, em 1998, a primeira edição do *Manual de Vigilância Epidemiológica de Eventos Adversos Pós-Vacinação*, que está na 3ª edição, publicada em 2014 ⁶. Em 2000, as notificações passaram a ser informatizadas pelo SI-EAPV.

Os EAPV foram incluídos na lista de agravos de notificação compulsória em 2005 ²⁸, e permanecem até hoje. O objetivo foi aumentar a captação dos casos de EAPV nos serviços públicos e privados, e permitir a adoção de medidas de controle pertinentes pelos órgãos públicos. Essa inclusão tornou obrigatória para profissionais de saúde a notificação de EAPV graves e óbitos após a vacinação ²⁹.

Em 2008, foi criado o Comitê Interinstitucional de Farmacovigilância de Vacinas e Outros Imunobiológicos (CIFAVI), constituído pela Anvisa, pelo CGPNI/Secretaria de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde (SVS/MS) e Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde da Fundação Oswaldo Cruz (INCQS/Fiocruz), para promover ações articuladas entre os componentes do sistema de vigilância ³⁰.

Apesar da vigilância de EAPV vinculada ao PNI ter começado no início da década de 1990, a regulamentação dos sistemas de farmacovigilância para os produtores de vacinas ocorreu apenas em 2009, a partir da RDC nº 04/2009 ¹³. Essa norma representou um grande avanço na vigilância pós-comercialização de medicamentos no Brasil, estabelecendo ações de farmacovigilância às indústrias, que vão desde a notificação compulsória dos EAPV relacionados ao uso de seus produtos até o desenvolvimento de uma estrutura capaz de monitorar a segurança dos medicamentos comercializados ³¹.

Há uma tendência mundial em harmonizar as normas de farmacovigilância entre os países, de forma a permitir a avaliação conjunta dos dados. Nesse sentido, a Anvisa tornou-se em 2016 membro do Conselho Internacional para Harmonização de Requisitos Técnicos para Medicamentos de Uso Humano (ICH), conselho que reúne autoridades reguladoras e associações de indústrias farmacêuticas para discutir aspectos técnicos e científicos relacionados ao registro de medicamentos ³². No prazo de cinco anos a partir do ingresso nesse conselho, a agência deverá se adequar a um conjunto de cinco guias do ICH que padronizam práticas de Farmacovigilância e Pesquisa Clínica.

Além de implantar um conjunto de especificações para padronizar o processo de registro de medicamentos conhecido como *Common Technical Document* (CTD), a Anvisa também passará a utilizar o dicionário médico para atividades regulatórias (MedDRA – *Medical Dictionary for Regulatory Activities*) ³³. Portanto, as normas e resoluções relativas à Farmacovigilância para DRM (Detentores de Registro de Medicamentos) deverão ser atualizadas para atender a esse novo cenário.

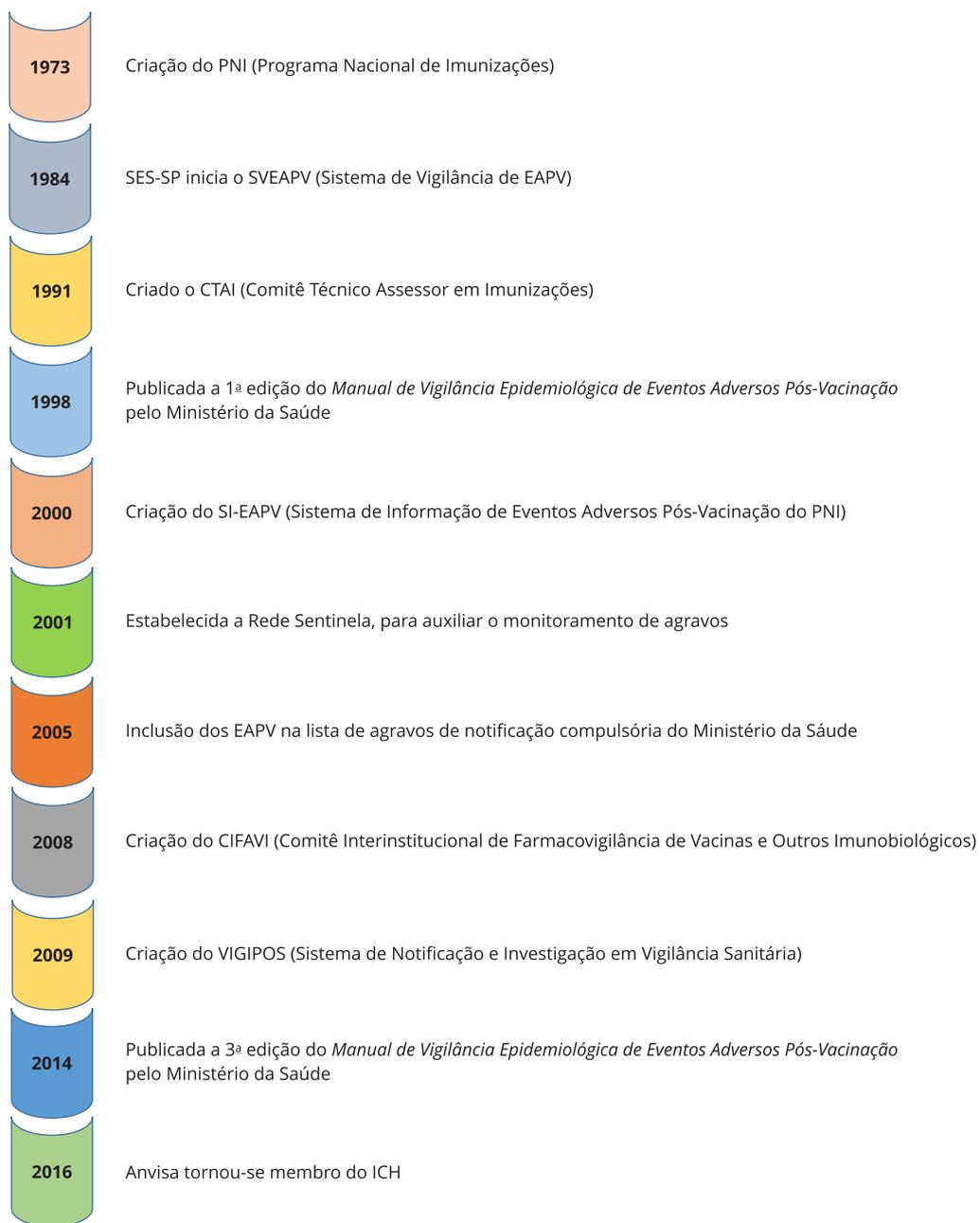
A principal diferença entre as ações de farmacovigilância executadas pelo PNI e pela Anvisa é a fonte da notificação. O PNI recebe as notificações dos profissionais de saúde das salas de vacina do sistema público de saúde, a Anvisa recebe notificações dos fabricantes, serviços privados de vacinação e de qualquer cidadão, seja ele profissional de saúde ou não. Os sistemas para notificação e formulários, entretanto, são diferentes para a população em geral, profissionais de saúde e fabricantes, permitindo uma ampla captação de eventos adversos. Os serviços de saúde da esfera privada fazem a notificação de EAPV à Anvisa ^{6,10}. Atualmente, o NOTIVISA está sendo substituído gradativamente pelo VigiMed. A evolução de dois sistemas paralelos e complementares para a captação e registro de EAPV, gerenciados pela Anvisa e pelo PNI, poderia melhorar a sensibilidade, em geral baixa, dos sistemas passivos. Pode-se observar uma evolução desse sistema no Brasil nas últimas décadas (Figura 1).

Por que investigar um EAPV?

As vacinas passam por um rigoroso processo até o seu registro pelas agências reguladoras, incluindo estudos pré-clínicos e vários estudos clínicos. Porém, a população estudada em um ensaio clínico é selecionada e todos os fatores são controlados. Além disso, por maior que seja um estudo clínico, ele não permite a inclusão de milhares de pessoas e nem a avaliação de populações especiais (como idosos,

Figura 1

Linha do tempo da evolução do Programa Nacional de Imunizações (PNI) e sistemas de vigilância de eventos adversos pós-vacinação (EAPV).



Anvisa: Agência Nacional de Vigilância Sanitária; ICH: Conselho Internacional para Harmonização de Requisitos Técnicos para Medicamentos de Uso Humano; SES-SP: Secretaria Estadual de Saúde de São Paulo.

gestantes, entre outros). Por isso, a manutenção da vigilância das vacinas após sua introdução no mercado, realizada por atividades de farmacovigilância, é fundamental para garantir a manutenção da sua eficácia e segurança¹⁸.

A notificação e investigação de EAPV contribuem para a identificação de complicações raras ou inesperadas das imunizações, caracterização de possíveis sinais de segurança das vacinas e também podem identificar um aumento na frequência de eventos esperados. As notificações de EAPV são captadas por sistemas de informação em saúde como o SI-PNI e o NOTIVISA.

De acordo com a OMS, esses sistemas devem gerar, compilar, analisar e sintetizar dados relacionados à saúde, permitindo seu uso e comunicação. Os dados notificados, em conjunto com outras informações, como determinantes de saúde e desempenho dos sistemas de saúde, por exemplo, servem como base para a tomada de decisões. Além de essenciais ao monitoramento e avaliação, os sistemas de saúde são importantes também para outras finalidades, como apoio ao gerenciamento de pacientes e unidades de saúde, acompanhamento de tendências e apoio para relatórios globais, entre outras³⁴. Alguns episódios bem documentados ilustram o papel da vigilância dos EAPV na garantia da segurança das vacinas, como descrito a seguir.

Os surtos de meningite asséptica associados à vacina tríplice viral (TVV) aplicada em campanhas de vacinação nos estados da Bahia, Ceará, Mato Grosso, Mato Grosso do Sul, Piauí e Rio Grande do Sul, entre 1997 e 1998, trouxeram importante contribuição ao aperfeiçoamento da vigilância epidemiológica de EAPV^{35,36}. A investigação detalhada desses episódios sugeriu associação com o uso da TVV e embasou o PNI na troca do fabricante da vacina usada no país, garantindo a segurança e mantendo a confiança dos profissionais de saúde e da população no sistema.

A vacina para rotavírus nos mostra outra situação em que o monitoramento de EAPV foi essencial. Após o registro da primeira vacina rotavírus (Rotashield; Wyeth Laboratories) nos Estados Unidos, em agosto de 1998, foi demonstrada sua associação com um aumento de mais de 30 vezes no risco de intussuscepção (um evento adverso grave), na semana seguinte ao recebimento da primeira dose³⁷, o que levou à sua retirada do mercado pelo fabricante em 1999^{38,39}.

No Brasil, outra vacina rotavírus, a RV1 (parceria entre o Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos da Fiocruz – Bio-Manguinhos – e a GlaxoSmithKline – GSK) foi introduzida no calendário de imunizações do PNI em março de 2006 para crianças menores de um ano de idade³⁸. E em maio de 2007, o México também incluiu a RV1 em seu programa de imunizações. Em ambos os países a vacina é recomendada aos dois e quatro meses de idade, devendo ser iniciada, no mais tardar, às 15 semanas de vida. Brasil e México juntos somavam, à época da introdução da RV1, cerca de 6 milhões de nascimentos ao ano, ocasião favorável para avaliar se havia associação da vacinação com o aumento do risco de intussuscepção. Diante disso, foi conduzido um estudo caso/controle em 53 hospitais de sete estados brasileiros e 16 hospitais em dez estados mexicanos no período de agosto de 2008 a agosto de 2010⁴⁰.

Como resultado do estudo foi observado um aumento no risco de intussuscepção na primeira semana após a vacinação no México, já no Brasil um possível risco foi observado apenas na primeira semana após a segunda dose. Esses riscos aumentados foram traduzidos em um excesso de 96 casos de intussuscepção e cinco mortes nos dois países combinados, números que são superados pelos benefícios da vacinação, que anualmente previne mais de 80 mil hospitalizações e 1.300 mortes nos dois países⁴⁰.

A primeira vacina para dengue registrada no Brasil (Dengvaxia; Sanofi-Pasteur) é mais um exemplo de produto que teve a indicação alterada devido aos resultados obtidos durante a vigilância pós-mercado⁴¹. Existem quatro sorotipos de vírus de dengue, e a exposição a um deles não confere imunidade aos outros. Além disso, é sabido que em uma segunda infecção, por um sorotipo diferente, há maior risco do desenvolvimento de uma forma grave da doença devido a um fenômeno conhecido como “exacerbação dependente de anticorpos” (*antibody-dependent enhancement* – ADE)⁴². A vacina confere proteção para os quatro sorotipos, mas a eficácia estimada para indivíduos acima de nove anos foi de aproximadamente 58%, 47%, 74% e 83% para os sorotipos 1, 2, 3 e 4, respectivamente⁴³.

Em novembro de 2017, cerca de dois anos após o registro da vacina, a fabricante alertou sobre o aumento do risco de dengue grave em pessoas previamente soronegativas⁴². Dados de acompanhamento dos estudos clínicos demonstraram que indivíduos soronegativos antes da vacinação, quando vacinados desenvolveram anticorpos não protetores contra dengue, o que poderia funcionar como

uma primo-infecção e levar ao fenômeno de ADE em caso de exposição ao vírus da dengue, portanto, a um quadro clínico mais grave ^{44,45}. Assim, houve alteração na indicação da vacina pela Anvisa, que passou a recomendar seu uso apenas para pessoas que já tenham tido ao menos uma infecção por um dos sorotipos do vírus ^{46,47}.

Outro exemplo da importância da vigilância de EAPV é o caso da vacina tetravalente bacteriana celular (DTP-Hib), que em 2002 começou a ser usada no Brasil. O PNI recebeu de alguns estados brasileiros, pelo sistema de vigilância passiva de EAPV, relatos sobre o aumento da frequência de eventos adversos relacionados temporalmente com essa vacina, principalmente episódios hipotônico-hiporresponsivos (EHH). Esses dados, no entanto, foram considerados inconclusivos e contraditórios. Por esse motivo, foi realizado um estudo de vigilância ativa, patrocinado pelo Ministério da Saúde, com o objetivo de avaliar a incidência de EHH e outros eventos adversos graves após a administração da vacina ⁴⁸.

Uma coorte de 21.064 lactentes foi acompanhada na cidade do Rio de Janeiro por 48 horas após a aplicação da DTP-Hib. A incidência de EHH encontrada foi de 1:1.744 doses (casos confirmados) e de 1:1.495 doses (casos suspeitos que incluem os confirmados), e a taxa de incidência de convulsões foi de 1:5.231 doses. Não foram detectados casos de apneia. Os resultados foram comparáveis àqueles relatados na literatura para essa vacina. Esse estudo possibilitou ao PNI responder de forma ágil e robusta à questão levantada pelo sistema de vigilância passiva e garantir o uso seguro e confiável da vacina ⁴⁸.

Esse estudo foi utilizado como base para um outro, conduzido no Município de Araraquara (São Paulo), com o objetivo de avaliar a sensibilidade de um sistema de vigilância passiva no período de 2000 a 2013. O trabalho usou a frequência de EHH e convulsões como eventos sentinela, considerando a taxa relatada no estudo de vigilância ativa como padrão ouro. Os autores calcularam a sensibilidade do sistema de vigilância passiva como de 71,9% e 78,9% para EHH e convulsões, respectivamente, e concluíram que, se bem conduzido, um sistema de vigilância passiva pode ser um bom termômetro para alterações de perfil de segurança das vacinas ⁴⁹.

Como investigar um EAPV?

Os elementos essenciais do conceito de EAPV são a temporalidade e a plausibilidade biológica, o que torna a definição de caso para fins de vigilância operacionalmente simples e objetiva. Se por um lado essa concepção maximiza a sensibilidade da captação dos eventos com potencial associação à vacina, por outro, torna necessária a investigação destes casos para estabelecer se o envolvimento da vacina é mais provável do que outras alternativas ³⁹. Por exemplo, a vacina para rotavírus RotaShield foi retirada do mercado americano voluntariamente pelo fabricante menos de um ano após a sua introdução, quando os dados de monitoramento de notificações de EAPV mostraram um risco adicional de 1 a 2 casos de intussuscepção por 10 mil lactentes vacinados ³⁹.

A investigação de um EAPV tem por objetivo principal determinar se a vacina/vacinação foi ou não a responsável pela ocorrência do evento. A coleta de informações é crucial para o processo de investigação e envolve dados clínicos, epidemiológicos e laboratoriais, além de informações sobre o produto administrado. Para isso, é necessário o envolvimento das equipes das salas de vacinação, vigilância epidemiológica, equipes assistenciais, laboratórios de referência e nível central (PNI).

Além da coleta de informações, muitas vezes é necessária a coleta de amostras clínicas que, se não executada no tempo correto, pode comprometer ou mesmo inviabilizar a conclusão da investigação. Eventos adversos graves ou *clusters* de EAPV devem ser investigados imediatamente nesses casos, e o tempo é fundamental para o sucesso da investigação. Uma amostra não coletada no momento ideal, não armazenada adequadamente ou não transportada corretamente pode comprometer todo o processo.

As informações necessárias para investigar de modo satisfatório um EAPV, permitindo estabelecimento da causalidade, são descritas no Quadro 3.

Quando um caso suspeito é detectado, o serviço de saúde deve notificar prontamente a vigilância epidemiológica, que deve iniciar a investigação em até 48 horas. A partir daí, com o caso já inserido

Quadro 3

Informações que devem ser coletadas durante a investigação de um evento adverso pós-vacinação (EAPV).

VARIÁVEIS		DESCRIÇÃO
1	Dados demográficos	Idade, sexo, local de residência, contatos
2	História da doença atual	Sintomas/Sinais, cronologia, data de início e duração, tratamento, diagnóstico e desfecho
3	História familiar	Doenças em pessoas da família (genéticas, autoimunes etc.)
4	História patológica pregressa	Eventos adversos com doses anteriores da vacina, alergias, doenças de base, uso de medicamentos
5	História vacinal	Vacinas recebidas com número de lote, número de doses recebidas, data da vacina, local de administração (especialmente vacinas recebidas nos 30 dias anteriores ao evento e doses anteriores da vacina suspeita do EAPV)
6	Resultados laboratoriais	Resultados de exames (laboratoriais, imagens etc.) realizados para a investigação do evento
7	Desfecho	Informações da declaração de óbito e relatório de autópsia (se aplicável)
8	Vacina(s) suspeita(s) do EAPV	Número do lote, fabricante, informações sobre o armazenamento da vacina, se alterações foram detectadas pela equipe local, local da vacinação (nome da unidade de saúde), informações sobre casos semelhantes com o mesmo lote ou no mesmo local de vacinação
9	Qualidade da(s) vacina(s) suspeita(s)	Informações referentes ao controle de qualidade da(s) vacina(s) suspeita(s)

Fonte: adaptado da Organização Mundial da Saúde ⁸⁷.

no SI-EAPV, ele é encaminhado às coordenações regionais, e então às estaduais. Os dados iniciais inseridos no sistema vão sendo atualizados na medida em que novas informações são obtidas ⁶.

De acordo com a *Portaria nº 204/2016*, todo profissional de saúde em exercício de suas atividades tem a obrigação de notificar um caso de EAPV ao gestor do Sistema Único de Saúde (SUS), mesmo que se trate de estabelecimento da rede privada ²⁹.

A investigação de um EAPV inclui a coleta de dados, classificação do caso conforme a gravidade (grave, não grave), intensidade (leve, moderado, intenso), previsibilidade (descrito ou não em bula) e a avaliação de causalidade (consistente, indeterminado, coincidente ou inclassificável). É necessário também que os eventos adversos sejam codificados em termos médicos para facilitar a comparação entre casos. Atualmente, a terminologia mais usada é a do MedDRA, criado no fim da década de 1990 pelo ICH ³³. Essa terminologia é padronizada, completa e altamente específica, facilitando a troca de informações regulatórias internacionalmente ³².

A etapa mais importante e mais difícil na investigação de um EAPV é a avaliação de causalidade, cujo objetivo é determinar se há relação de causa e efeito entre vacina/vacinação e EAPV. Essa análise se baseia principalmente na relação temporal entre a administração da vacina e o evento, na plausibilidade médica ou farmacológica (sinais e sintomas, exames laboratoriais, achados patológicos, mecanismo de ação) e na probabilidade ou exclusão de outras causas. Nessa etapa todas as informações disponíveis sobre o caso já devem estar acessíveis ⁵⁰.

Em 2012, a classificação de causalidade específica para EAPV foi revisada pelo Conselho para Organizações Internacionais de Ciências Médicas (CIOMS) e pela OMS, e está em uso atualmente também no Brasil pelo PNI ^{6,51}. O uso de definições de caso padronizadas é uma ferramenta facilitadora para as investigações de EAPV. A Colaboração Brighton publicou em 2004 suas primeiras definições de caso, recomendadas pela Academia Americana de Pediatria, CIOMS, EMA, FDA, entre outras organizações ⁵².

Um dos eventos adversos que tem definição de caso pela Colaboração Brighton é a doença viscerotrópica aguda associada à vacina febre amarela (DVA-VFA). Para otimizar a identificação dos casos clínicos encaminhados à investigação laboratorial foi iniciado um grupo de trabalho em 2008. O objetivo foi desenvolver uma definição padronizada de caso suspeito de DVA-VFA, com diretrizes

para a coleta, análise e apresentação de dados, facilitando a comparação entre diversos países ⁵³. A DVA-VFA é um evento adverso grave e muito raro, definido como uma disfunção aguda de múltiplos órgãos que pode ocorrer após a vacinação. A gravidade varia de uma doença multissistêmica relativamente leve a uma falência grave de múltiplos órgãos e morte. A relação de causalidade da DVA com a VFA só pode ser confirmada por sequenciamento genético do vírus vacinal em espécimes clínicos do paciente, porque o quadro se confunde com o observado na infecção pelo vírus selvagem ⁵³. Esse é um bom exemplo de EAPV para o qual é fundamental que a investigação ocorra precocemente. Para que o diagnóstico possa ser feito, amostras de sangue devem ser coletadas logo que iniciam os sintomas, e em caso de óbito devem ser obtidas ainda amostras de vísceras. Somente com a coleta oportuna é possível atender aos critérios de definição e confirmação de caso. A dificuldade da equipe assistencial em coletar e encaminhar amostras aos laboratórios de referência faz com que muitos desses casos sejam classificados como suspeitos, sem a possibilidade de descartar a causalidade, o que pode abalar a confiança da população na vacina.

Outro exemplo da importância de utilizar definições padronizadas são os casos de anafilaxia, uma reação de hipersensibilidade aguda com envolvimento de múltiplos órgãos que pode ser grave e apresentar risco de óbito. A reação pode ocorrer após a exposição a alérgenos de uma variedade de fontes, incluindo aeroalérgenos, alimentos, drogas, imunizações e os insetos. Definir anafilaxia pode ser difícil e, se baseada apenas no julgamento clínico, pode haver discordância no diagnóstico entre médicos. Por isso, a definição de caso de anafilaxia da Colaboração Brighton é importante, pois permite a padronização, comparação e monitoramento de tendência entre os casos ⁵⁴.

No Brasil, o PNI também desenvolveu protocolos padronizados de investigação de alguns eventos adversos, como a DVA-VFA, a doença neurológica aguda associada à vacina febre amarela (DNA-VFA) e a paralisia flácida aguda após a vacina poliomielite oral atenuada. Esses protocolos orientam a identificação de casos suspeitos, coleta de exames específicos, fluxo de envio de amostras e classificação final dos casos, dando suporte às vigilâncias locais na condução do processo investigativo ⁶.

Dificuldades e desafios

A vigilância de EAPV é uma atividade fundamental para garantir a segurança e a confiabilidade das vacinas em sua fase pós-comercialização. Entretanto, como já foi explicitado anteriormente, muitas são as dificuldades encontradas para que essa tarefa seja executada com sucesso.

A vigilância passiva de EAPV tem sido o tipo mais frequente de vigilância pós-mercado realizada em relação aos EAPV. O principal objetivo da vigilância passiva é detectar previamente eventos desconhecidos ou quaisquer alterações no perfil de notificação de EAPV conhecidos ⁵⁵. Devido ao seu alcance nacional, os sistemas passivos são frequentemente os únicos meios disponíveis para monitorar EAPV extremamente raros.

No entanto, os sistemas passivos têm limitações, como a subnotificação de casos, relatos de associações temporais e diagnósticos não confirmados, dados com viés (p.ex.: eventos adversos mais graves são mais provavelmente relatados que eventos menos graves) e a dificuldade em calcular taxas de incidência ⁵⁵.

A subnotificação de casos de EAPV ocorre tanto no Brasil como em outros países. Um estudo nacional realizado em 2018 descreveu os EAPV do SI-EAPV (sistema de vigilância passiva) no qual foram registradas 24.732 notificações, oriundas de 2.571 municípios e que representaram menos da metade (46,2%) do total de municípios do país reportando ao menos um EAPV ¹⁰. Um trabalho realizado na República Tcheca com vigilância ativa de EAPV registrou 175 EAPV após vacinação de rotina de crianças, com uma taxa de EAPV calculada de 209/100 mil doses de vacina. Esse dado foi muito maior do que a taxa oficial de EAPV obtida por vigilância passiva pelo órgão responsável pelo registro de EAPV no país (34/100 mil doses registradas) no mesmo período do estudo, evidenciando a ocorrência de subnotificação ⁵⁶.

Um trabalho realizado na Albânia avaliou a percepção de profissionais de saúde sobre a vigilância de EAPV e as barreiras para notificação dos casos. Foi aplicado um questionário para profissionais de atenção primária (n = 102). Dos respondentes, 70,5% disseram já ter atendido um EAPV, mas apenas

metade destes fez o reporte do caso. Foram identificados como motivos principais para a não notificação a falta de interesse em reportar, definições pouco claras de EAPV e falta de conhecimento do que é notificável ou não ⁵⁷.

Para melhorar a captação de casos, alguns países têm utilizado novas ferramentas para realizar uma vigilância ativa. Na Austrália, o SmartVax é um sistema de monitoramento da segurança de vacinas que utiliza mensagens do tipo SMS para seguimento dos casos. Três dias após a imunização, são enviadas mensagens para os responsáveis pelas crianças vacinadas, questionando se houve alguma “reação” após a vacina. A resposta é apenas sim ou não e, caso o usuário responda “sim”, mais duas mensagens são enviadas, solicitando outras informações, ao mesmo tempo em que é gerado um alerta no sistema que direciona o caso para investigação ⁵⁸.

Vários desafios permeiam o processo de investigação de um EAPV e a primeira dificuldade é que os serviços de emergência e pronto-atendimento estejam sensíveis à possibilidade de evento adverso. Em situações de campanhas de vacinação é mais fácil sensibilizar as equipes para a suspeição de EAPV, porém na imunização de rotina muitos casos podem passar despercebidos pelas equipes assistenciais. Essa é uma fragilidade do sistema passivo de notificação e por isto alguns países como Austrália, Canadá e Cuba implementaram sistemas de vigilância ativa, com foco principalmente nas crianças ^{59,60,61}.

Outra dificuldade do processo de investigação é o diagnóstico diferencial, essencial para estabelecer a causalidade de um EAPV e fundamental para que possam ser afastadas outras causas possíveis para os sintomas/sinais relatados ⁶. Por exemplo, no caso de um quadro neurológico (meningoencefalite) após a vacina febre amarela, além da pesquisa para o vírus febre amarela, outras causas de meningite bacteriana e viral devem ser pesquisadas e descartadas para permitir a confirmação de um caso de DNA-VFA.

No Brasil, o nível estadual da coordenação de imunizações é responsável por analisar, classificar segundo a causalidade e encerrar os casos de EAPV, validando os dados dos municípios. O nível federal, por sua vez, analisa e valida as notificações dos estados após o encerramento, consultando o CIFI e outros grupos técnicos de apoio quando necessário ⁶.

A conclusão dos casos muitas vezes não é possível porque muitos relatos de EAPV são incompletos e faltam informações essenciais para avaliação do caso, como o lote da vacina, a data da vacinação, cronologia dos sintomas, entre outras. Em um estudo realizado na Índia, 37% dos casos de óbitos notificados como EAPV foram encerrados como inclassificáveis, ou seja, faltavam informações para a análise de causalidade ⁶². No estudo citado anteriormente sobre os EAPV do SI-EAPV, observou-se que dos 24.732 casos notificados no Brasil, somente 1.622 estavam encerrados ao final do período do estudo, isto é, apenas 6,6% dos casos tiveram sua investigação concluída ¹⁰. Esses dados corroboram estudos anteriores, sugerindo problemas na qualidade da informação que podem incluir erros na digitação dos dados, falta de preenchimento dos campos e falhas no fluxo de informações, dificultando uma correta análise dos relatos ^{63,64}.

Igualmente relevantes são os eventos adversos associados a erros de imunização ⁶. Falhas no transporte, armazenamento, manuseio e aplicação de vacinas, e na identificação de contraindicações e precauções podem não resultar em eventos adversos, mas podem contribuir para sua ocorrência. Nas campanhas de vacinação, em que há administração de quantidades de doses maiores do que na rotina, em período concentrado no tempo, com mobilização de recursos extraordinários, humanos e físicos, há possivelmente uma maior vulnerabilidade a erros de imunização que podem ser detectados somente na investigação de eventos adversos.

Um outro desafio para os programas de imunizações é a relação com a mídia e a comunidade em casos de eventos adversos que gerem comoção na sociedade. Uma saída para facilitar o manejo dessas situações é, em caso de grandes campanhas de vacinação, estabelecer um plano de gerenciamento de crise, especificando como será o manejo de casos de EAPV, caso aconteçam ⁶². O plano deve incluir uma estratégia de comunicação, identificando o ponto focal para contato com a imprensa, comunidade e mídias sociais. Idealmente, profissionais da área de comunicação em uma assessoria de imprensa devem coordenar essa atividade com o objetivo de entregar mensagens claras e mitigar a disseminação de rumores ⁶⁵.

Conclusões

A vigilância de EAPV é uma atividade essencial para garantir a manutenção da eficácia e segurança das vacinas.

Na época atual, com o retorno de doenças imunopreveníveis, o crescimento de movimentos anti-vacinas e a influência cada vez maior das mídias sociais na opinião pública, é muito importante que existam informações sempre atualizadas e abrangentes sobre a segurança das vacinas, que permitam aos programas de imunizações respostas rápidas e claras sobre rumores de eventos adversos.

A falta de um sistema de vigilância eficaz pode causar prejuízos incalculáveis à credibilidade de um programa de imunizações e levar a quedas importantes nas coberturas vacinais, difíceis de ser recuperadas. Os profissionais de saúde devem se conscientizar de seu importante papel nesse processo, uma vez que são a porta de entrada das informações sobre a segurança de vacinas.

O Brasil vem passando por um momento em que vemos o retorno de doenças como o sarampo e a febre amarela, e um esforço coletivo é necessário para que a descrença e o medo das vacinas sejam superados e as coberturas vacinais retornem aos níveis ideais. Para combater o medo, o melhor caminho é a informação. E a vigilância de EAPV é um componente essencial na geração das evidências necessárias para garantir ao público a eficácia e segurança das vacinas em uso no Brasil.

Ações estruturadas de vigilância de eventos adversos para a proteção do público e salvaguarda dos programas de imunizações estão consolidadas em sistemas especialmente dedicados a prover respostas rápidas e efetivas aos relatos de efeitos indesejáveis, reais ou presumidos, da aplicação de vacinas. Em que pesem os avanços alcançados, há muito espaço para melhoria, especialmente na captação e na investigação desses eventos.

Colaboradores

Todos os autores contribuíram na concepção, elaboração, revisão e aprovação da versão final.

Informações adicionais

ORCID: Patrícia Mouta Nunes de Oliveira (0000-0001-6867-398X); Letícia Kegele Lignani (0000-0001-9066-5230); Deborah Araújo da Conceição (0000-0003-0320-5397); Paula Molinari Cardoso de Mello Farias (0000-0002-1735-7626); Paulo Roberto Gomes Takey (0000-0002-9655-1696); Maria de Lourdes de Sousa Maia (0000-0003-4223-9151); Luiz Antonio Bastos Camacho (0000-0003-4656-1914).

Conflito de interesses

Os autores trabalham em Bio-Manguinhos/Fiocruz, laboratório produtor de diversas vacinas para o PNI.

Agradecimentos

Agradecemos ao Programa Nacional de Imunizações do Ministério da Saúde e aos membros da Assessoria Clínica de Bio-Manguinhos/Fiocruz pelo apoio e auxílio na elaboração deste trabalho. Os autores agradecem também a ajuda de Renata Saraiva Pedro, da Assessoria Clínica de Bio-Manguinhos/Fiocruz, pela revisão final deste artigo.

Referências

- World Health Organization. Global manual of surveillance of adverse events following immunization. https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/206144/9789241507769_eng.pdf (acessado em 31/Jul/2019).
- European Medicines Agency. Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP). Annex I – definitions. <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/post-authorisation/pharmacovigilance/good-pharmacovigilance-practices#final-gvp-annex-i---definitions-section> (acessado em 31/Jul/2019).
- Bonhoeffer J, Kohl K, Chen R, Duclos P, Hejbl H, Heininger U, et al. The Brighton Collaboration: addressing the need for standardized case definitions of adverse events following immunization (AEFI). *Vaccine* 2002; 21:298-302.
- World Health Organization. Global vaccine safety blueprint. The landscape analysis. https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/70854/WHO_IVB_12.04_eng.pdf (acessado em 31/Jul/2019).
- World Health Organization. Causality assessment of an adverse event following immunization (EAFI): user manual for the revised WHO classification. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/259959/9789241513654-eng.pdf> (acessado em 31/Jul/2019).
- Ministério da Saúde. Manual de vigilância epidemiológica de eventos adversos pós-vacinação. <http://biblioteca.cofen.gov.br/manual-de-vigilancia-epidemiologica-de-eventos-adversos-pos-vacinacao/> (acessado em 24/Mai/2018).
- World Health Organization. The importance of pharmacovigilance – safety monitoring of medicinal products. <http://apps.who.int/medicinedocs/en/d/js4893e/> (acessado em 17/Mai/2018).
- Arif N, Al-Jefri M, Bizzi IH, Perano GB, Goldman M, Haq I, et al. Fake news or weak science? Visibility and characterization of anti-vaccine webpages returned by Google in different languages and countries. *Front Immunol* 2018; 9:1215.
- Lei J, Balakrishnan MR, Gidudu JF, Zuber PLF. Use of a new global indicator for vaccine safety surveillance and trends in adverse events following immunization reporting 2000-2015. *Vaccine* 2018; 36:1577-82.
- Pacheco FC, Domingues CMAS, Maranhão AGK, Carvalho SMD, Teixeira AMS, Braz RM, et al. Análise do Sistema de Informação da Vigilância de Eventos Adversos Pós-Vacinação no Brasil, 2014 a 2016. *Rev Panam Salud Pública* 2018; 42:e12.
- Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Notivisa – Sistema Nacional de Notificações para a Vigilância Sanitária. Anexo 3. Formulário para notificação de eventos adversos à medicamento – profissional da saúde. http://www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/manual/ea_medicamento_profissional.pdf (acessado em 02/Mai/2019).
- Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Guias de farmacovigilância para detentores de registro de medicamentos. <http://portal.anvisa.gov.br/documents/33868/2894051/Guias+de+Farmacovigil%C3%A2ncia+para+Detentores+de+Registro+de+Medicamentos+-+documento+completo/f3fc06a5-97e6-4bbc-848d-750bcefb99e0> (acessado em 21/Jan/2020).
- Ministério da Saúde; Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução da Diretoria Colegiada – RDC nº 4, de 10 de fevereiro de 2009. Dispõe sobre as normas de farmacovigilância para os detentores de registro de medicamentos de uso humano. *Diário Oficial da União* 2009; 11 fev.
- Brown AL, Sperandio M, Turssi CP, Leite RMA, Berton VF, Succi RM, et al. Vaccine confidence and hesitancy in Brazil. *Cad Saúde Pública* 2018; 34:e00011618.
- Sociedade Brasileira de Imunizações; Avaaz. As fake news estão nos deixando doentes? Como a desinformação antivacinas pode estar reduzindo as taxas de cobertura vacinal no Brasil. <https://sbim.org.br/images/files/po-avaaz-relatorio-antivacina.pdf> (acessado em 21/Jan/2020).
- Ministério da Saúde. Fake news. <http://www.saude.gov.br/fakenews/> (acessado em 21/Jan/2020).
- Brighton Collaboration Foundation. The Brighton Collaboration. <https://www.brightoncollaboration.org/search.html?queryStr=case+definitions> (acessado em 31/Jul/2019).
- Waldman EA, Luhm KR, Monteiro SAMG, Freitas FRM. Surveillance of adverse effects following vaccination and safety of immunization programs. *Rev Saúde Pública* 2011; 45:173-84.
- Baker MA, Kaelber DC, Bar-Shain DS, Moro PL, Zambarano B, Mazza M, et al. Advanced clinical decision support for vaccine adverse event detection and reporting. *Clin Infect Dis* 2015; 61:864-70.
- Uppsala Monitoring Centre. WHO Programme for International Drug Monitoring. <https://www.who-umc.org/global-pharmacovigilance/who-programme-for-international-drug-monitoring/> (acessado em 23/Jan/2020).

21. Lankinen KS, Pastila S, Kilpi T, Nohynek H, Mäkelä PH, Olin P. Vaccino vigilance in Europe – need for timeliness, standardization and resources. *Bull World Health Organ* 2004; 82:828-35.
22. European Medicines Agency. EudraVigilance system overview. <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/pharmacovigilance/eudravigilance/eudra-vigilance-system-overview> (acessado em 31/Jul/2019).
23. Centers for Disease Control and Prevention. Parents questions answered. Vaccines for Children Program. <https://www.cdc.gov/vaccines/programs/vfc/parents/qa-detailed.html> (acessado em 13/Ago/2019).
24. World Health Organization. Global Vaccine Action Plan – Secretariat Annual Report. https://www.who.int/immunization/sage/meetings/2017/october/3_GVAP_SecReport2017.pdf (acessado em 13/Ago/2019).
25. World Health Organization. WHO Global Vaccine Action Plan Monitoring, Evaluation & Accountability. https://www.who.int/immunization/global_vaccine_action_plan/web_gvap_secretariat_report_2018.pdf (acessado em 13/Ago/2019).
26. Destefano F, Offit PA, Fisher A. Vaccine safety. In: Plotkin S, Orenstein W, Offit P, Edwards KM, editors. *Plotkin's vaccines*. 7th Ed. Amsterdam: Elsevier; 2018. p. 1584-600.
27. Silva Junior JB. 40 anos do Programa Nacional de Imunizações: uma conquista da saúde pública brasileira. *Epidemiol Serv Saúde* 2013; 22:7-8.
28. Secretaria de Vigilância em Saúde, Ministério da Saúde. Portaria nº 33, de 14 de julho de 2005. *Diário Oficial da União* 2005; 15 jul.
29. Ministério da Saúde. Portaria nº 204, de 17 de fevereiro de 2016. Define a Lista Nacional de Notificação Compulsória de doenças, agravos e eventos de saúde pública nos serviços de saúde públicos e privados em todo o território nacional, nos termos do anexo, e dá outras providências. *Diário Oficial da União* 2016; 18 fev.
30. Ministério da Saúde; Agência Nacional de Vigilância Sanitária; Fundação Oswaldo Cruz. Portaria Conjunta nº 92, de 9 de outubro de 2008. Dispõe sobre o estabelecimento de mecanismo de articulação entre a Agência Nacional de Vigilância Sanitária, a Secretaria de Vigilância em Saúde e o Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde da Fundação Oswaldo Cruz sobre Farmacovigilância de Vacinas e outros Imunobiológicos no âmbito do Sistema Único de Saúde e define suas competências. *Diário Oficial da União* 2008; 10 out.
31. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Boletim de Farmacovigilância 2011; (1). <http://portal.anvisa.gov.br/documents/33868/2894786/Boletim+de+Farmacovigil%C3%A2ncia+n%C2%BA+01/ec9f5a88-7c65-40a1-80a3-30fa9aea1c4>.
32. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Anvisa é novo membro do ICH. http://portal.anvisa.gov.br/rss/-/asset_publisher/Zk4q6UQCj9Pn/content/com-o-inicio-da-reformado-ich-a/219201?inheritRedirect=false (acessado em 01/Ago/2019).
33. Medical Dictionary for Regulatory Activities. Support documentation. <https://www.meddra.org/how-to-use/support-documentation> (acessado em 01/Ago/2019).
34. World Health Organization. Health Information Systems, 2008. https://www.who.int/healthinfo/statistics/toolkit_hss/EN_PDF_Toolkit_HSS_InformationSystems.pdf (acessado em 01/Ago/2019).
35. Cunha S, Dourado I, Barreto ML, Teixeira G, Melo A, Lucena R, et al. Associação entre meningite asséptica e uso da vacina tríplice viral (sarampo-caxumba-rubéola) durante campanha vacinal de 1997. *Inf Epidemiol SUS* 1998; 7:29-61.
36. Dourado I, Cunha SS, Maia MLS, Lima KMB, Soares BAC, Barreto ML. Eventos adversos associados à vacina tríplice viral com cepa Leningrad-Zagreb nos estados de Mato Grosso e Mato Grosso do Sul, durante as campanhas de imunização de 1998. *Epidemiol Serv Saúde* 2004; 13:47-55.
37. World Health Organization. Rotavirus vaccines and intussusception. https://www.who.int/vaccine_safety/committee/topics/rotavirus/rotarix_and_rotateq/Dec_2011/en/ (acessado em 01/Ago/2019).
38. Ministério da Saúde. Boletim Epidemiológico 2015; 46(42). <http://portalarquivos.saude.gov.br/images/pdf/2015/dezembro/11/svs-be-2015-047-dengue-se47-final.pdf>.
39. Centers for Disease Control and Prevention. Vaccines: VPD-VAC/Rotavirus/Rotashield and Intussusception Historical info. <https://www.cdc.gov/vaccines/vpd-vac/rotavirus/vac-rotashield-historical.htm> (acessado em 01/Ago/2019).
40. Patel MM, López-Collada VR, Bulhões MM, de Oliveira LH, Márquez AB, Flannery B, et al. Intussusception risk and health benefits of rotavirus vaccination in Mexico and Brazil. *N Engl J Med* 2011; 364:2283-92.
41. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Vacina da dengue terá alteração de bula. http://portal.anvisa.gov.br/rss/-/asset_publisher/Zk4q6UQCj9Pn/content/vacina-da-dengue-tera-alteracao-de-bula/219201?inheritRedirect=false (acessado em 01/Ago/2019).
42. Aguiar M, Stollenwerk N, Halstead SB. The risks behind Dengvaxia recommendation. *Lancet Infect Dis* 2016; 16:882-3.
43. Hadinegoro SR, Arredondo-García JL, Capeding MR, Deseda C, Chotpitayanonndh T, Dietze R, et al. Efficacy and long-term safety of a dengue vaccine in regions of endemic disease. *N Engl J Med* 2015; 373:1195-206.

44. Halstead SB. Dengvaxia sensitizes seronegatives to vaccine enhanced disease regardless of age. *Vaccine* 2017; 35:6355-8.
45. Halstead SB, Russell PK. Protective and immunological behavior of chimeric yellow fever dengue vaccine. *Vaccine* 2016; 34:1643-7.
46. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Vacina dengue: esclarecimentos. http://portal.anvisa.gov.br/rss/-/asset_publisher/Zk4q6UQCj9Pn/content/vacina-dengue-esclarecimentos/219201?inheritRedirect=false (acessado em 01/Ago/2019).
47. Aguiar M, Halstead SB, Stollenwerk N. Consider stopping dengvaxia administration without immunological screening. *Expert Rev Vaccines* 2017; 16:301-2.
48. Martins RM, Camacho LAB, Lemos MCF, Noronha TG, Carvalho MHC, Greffe N, et al. Incidence of hypotonic-hyporesponsive episodes associated to the combined DTP/Hib vaccine used in Brazilian National Immunizations Program. *J Pediatr (Rio J.)* 2007; 83:523-8.
49. Sato APS, Ferreira VLR, Tauil MC, Rodrigues LC, Barros MB, Martineli E, et al. Use of electronic immunization registry in the surveillance of adverse events following immunization. *Rev Saúde Pública* 2018; 52:4.
50. Organização Pan-Americana da Saúde. Boas práticas de farmacovigilância para as Américas. Washington DC: Organização Pan-Americana da Saúde; 2011.
51. World Health Organization. Data causality assessment of adverse event following immunization (AEFI): user manual for the revised WHO classification. https://www.who.int/vaccine_safety/publications/aeфи_manual.pdf (acessado em 01/Ago/2019).
52. Brighton Collaboration Foundation. History. <https://www.brightoncollaboration.org/about-us/history.html> (acessado em 01/Ago/2019).
53. Gershman MD, Staples JE, Bentsi-Enchill AD, Breugelmans JG, Brito GS, Camacho LAB, et al. Viscerotropic disease: case definition and guidelines for collection, analysis, and presentation of immunization safety data. *Vaccine* 2012; 30:5038-58.
54. Rüggeberg JU, Gold MS, Bayas J-M, Blum MD, Bonhoeffer J, Friedlander S, et al. Anaphylaxis: case definition and guidelines for data collection, analysis, and presentation of immunization safety data. *Vaccine* 2007; 25:5675-84.
55. Griffin MR, Braun MM, Bart KJ. What should an ideal vaccine postlicensure safety system be? *Am J Public Health* 2009; 99 Suppl 2:S345-50.
56. Danova J, Kocourkova A, Celko AM. Active surveillance study of adverse events following immunisation of children in the Czech Republic. *BMC Public Health* 2017; 17:167.
57. Mehmeti I, Nelaj E, Simaku A, Tomini E, Bino S. Knowledge, practice and approaches of health professionals to adverse events following immunization and their reporting in Albania. *Heliyon* 2017; 3:e00331.
58. Westphal DW, Williams SA, Leeb A, Effler PV. Continuous active surveillance of adverse events following immunisation using SMS technology. *Vaccine* 2016; 34:3350-5.
59. Public Health Agency of Canada. Provincial and Territorial Immunization Information. <https://www.canada.ca/en/public-health/services/provincial-territorial-immunization-information.html> (acessado em 31/Jul/2019).
60. Department of Health, Australian Government. National Immunisation Program Schedule. <https://www.health.gov.au/health-topics/immunisation/immunisation-throughout-life/national-immunisation-program-schedule> (acessado em 31/Jul/2019).
61. World Health Organization. WHO vaccine-preventable diseases: monitoring system. 2020 global summary. Cuba. http://apps.who.int/immunization_monitoring/globalsummary/countries?countrycriteria%5Bcountry%5D%5B%5D=CUB (acessado em 28/Jan/2020).
62. Singh AK, Wagner AL, Joshi J, Carlson BF, Anreja S, Boulton ML. Causality assessment of serious and severe adverse events following immunization in India: a 4-year practical experience. *Expert Rev Vaccines* 2018; 17:555-62.
63. Silva SS, Oliveira VC, Ribeiro HCTC, Alves TGS, Cavalcante RB, Guimarães EAA, et al. Análise dos eventos adversos após aplicação de vacinas em Minas Gerais, 2011: um estudo transversal. *Epidemiol Serv Saúde* 2016; 25:45-54.
64. Araújo TME, Carvalho PMG, Vieira RDF. Análise dos eventos adversos pós-vacinais ocorridos em Teresina. *Rev Bras Enferm* 2007; 60:444-8.
65. Loharikar A, Suragh TA, MacDonald NE, Balakrishnan MR, Benes O, Lamprinou S, et al. Anxiety-related adverse events following immunization (AEFI): a systematic review of published clusters of illness. *Vaccine* 2018; 36:299-305.
66. Therapeutic Goods Administration. Australian Adverse Drug Reaction Reporting System. <https://www.ebs.tga.gov.au/ebs/ADRS/ADRSRepo.nsf> (acessado em 14/Ago/2019).
67. Department of Health, Australian Government. Adverse events following immunisation annual reports. <https://www1.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/cda-aeфи-anrep.htm> (acessado em 14/Ago/2019).
68. Ministério da Saúde. Sobre o programa. <http://www.saude.gov.br/saude-de-a-z/vacinao/sobre-o-programa> (acessado em 14/Ago/2019).
69. Public Health Agency of Canada. Canadian Adverse Events Following Immunization Surveillance System (CAEFISS). <https://www.canada.ca/en/public-health/services/immunization/canadian-adverse-events-following-immunization-surveillance-system-caefiss.html> (acessado em 14/Ago/2019).

70. World Health Organization. Immunization country profile. https://apps.who.int/immunization_monitoring/globalsummary/countries?countrycriteria%5Bcountry%5D%5B%5D=C HN (acessado em 14/Ago/2019).
71. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social. Programa Vacunación 2019. <https://www.msbs.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/home.htm> (acessado em 14/Ago/2019).
72. Centro para el Control Estatal de Medicamentos. Vigilancia. <https://www.cecmec.med.cu/vigilancia> (acessado em 14/Ago/2019).
73. Centers for Disease Control and Prevention. Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS). <https://www.cdc.gov/vaccinesafety/ensuringsafety/monitoring/vaers/index.html> (acessado em 23/Jan/2020).
74. Food and Drug Authority Ghana. Monitoring of adverse events following immunization in Ghana. <https://fdaghana.gov.gh/images/stories/pdfs/Safety%20Monitoring/2018/Monitoring%20of%20Adverse%20Events%20%2009032018.pdf> (acessado em 14/Ago/2019).
75. Ministry of Health and Family Welfare. Revised AEFI Guidelines Execute Summary. <https://mohfw.gov.in/sites/default/files/Revised%20AEFI%20Guidelines%20Execute%20Summary.pdf> (acessado em 14/Ago/2019).
76. World Health Organization. WHO vaccine-preventable diseases: monitoring system. 2019 global summary. https://apps.who.int/immunization_monitoring/globalsummary/countries?countrycriteria%5Bcountry%5D%5B%5D=PAK (acessado em 14/Ago/2019).
77. Government of Pakistan. Our future plans – Expanded Program on Immunization, Pakistan. <http://www.epi.gov.pk/immunisation-schedule/> (acessado em 31/Jul/2019).
78. Government of the United Kingdom. Report a problem with a medicine or medical device. <https://www.gov.uk/report-problem-medicine-medical-device> (acessado em 14/Ago/2019).
79. European Medicines Agency. European database of suspected adverse drug reaction reports. <http://www.adrreports.eu/en/index.html> (acessado em 14/Ago/2019).
80. World Health Organization. WHO vaccine-preventable diseases: monitoring system. 2020 global summary. https://apps.who.int/immunization_monitoring/globalsummary (acessado em 14/Ago/2019).
81. Ministério da Saúde. Calendário Nacional de Vacinação. <http://www.saude.gov.br/saude-de-a-z/vacinacao/calendario-vacinacao> (acessado em 31/Jul/2019).
82. Centers for Disease Control and Prevention. Recommended child and adolescent immunization schedule for ages 18 years or younger, United States, 2020. <https://www.cdc.gov/vaccines/schedules/hcp/imz/child-adolescent.html> (acessado em 31/Jul/2019).
83. Government of the United Kingdom. Complete immunisation schedule sept2018. pdf. https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/741543/Complete_immunisation_schedule_sept2018.pdf (acessado em 31/Jul/2019).
84. Secretaría de Salud. Esquema de vacunación. <http://www.gob.mx/salud/articulos/esquema-de-vacunacion> (acessado em 31/Jul/2019).
85. World Health Organization. WHO vaccine-preventable diseases: monitoring system. 2020 global summary. Ghana. http://apps.who.int/immunization_monitoring/globalsummary/countries?countrycriteria%5Bcountry%5D%5B%5D=GHA (acessado em 28/Jan/2020).
86. Ministry of Health and Family Welfare. Universal immunisation programme. https://www.nhp.gov.in/universal-immunisation-programme_pg (acessado em 31/Jul/2019).
87. World Health Organization. AEFI investigation. https://www.who.int/vaccine_safety/publications/AEFI_Investigation_Aide_Memoire.pdf (acessado em 24/Jan/2020).

Abstract

Immunization is one of the most effective measures to protect individuals and the population against vaccine-preventable diseases. Vaccines are safe and effective products, but like any other drug they can cause adverse events, which tend to become more visible as the diseases are controlled, eliminated, or eradicated. This study analyzed activities in the surveillance of adverse events following immunization (AEFI) based on data from the scientific literature, websites of immunization programs and health and regulatory agencies, and the authors' expertise in the areas of immunizations and pharmacovigilance. With the increase in the number of vaccines in the basic immunization schedule and expansion of the population's access, it has become essential to establish an efficient surveillance system for AEFI in Brazil. However, underreporting of cases in Brazil and in other countries hinders the detection of AEFI, especially rare events. Constantly updated information on vaccines' risks and benefits allows immunization programs to provide rapid and clear responses to rumors of AEFI. This ensures the system's reliability, especially in the face of the growing anti-vaccine movement and the increasing influence of social media in public opinion.

Immunization; Immunization Programs; Postmarketing Product Surveillance

Resumen

La vacunación es una de las acciones más efectivas para proteger al individuo y a la población contra enfermedades inmunoprevenibles. Las vacunas son productos seguros y eficaces, sin embargo, como cualquier otro medicamento, pueden causar eventos adversos, que tienen mayor visibilidad según se controlen, eliminen o se erradiquen las enfermedades. Este trabajo analizó las acciones de vigilancia de eventos adversos posvacunación (EAPV), basándose en datos de la literatura científica y sitios web de programas de inmunizaciones, agencias reguladoras y de salud, además de la expertise de los autores en las áreas de inmunizaciones y farmacovigilancia. Con el aumento del número de vacunas en el calendario básico y la ampliación del acceso de la población, se hizo fundamental el establecimiento de un sistema eficiente de vigilancia de EAPV en Brasil. Sin embargo, la subnotificación de casos en Brasil y en otros países dificulta la detección de EAPV, principalmente, los raros. Informaciones siempre actualizadas sobre el beneficio/riesgo de las vacunas permiten que programas de inmunizaciones proporcionen respuestas rápidas y claras a los rumores sobre EAPV. Esto garantiza la confianza en el sistema, incluso más aún ante el creciente movimiento antivacunas y la influencia cada vez mayor de las redes sociales en la opinión pública.

Inmunización; Programas de Inmunización; Vigilancia de Productos Comercializados

Recebido em 19/Set/2019
Versão final reapresentada em 06/Fev/2020
Aprovado em 14/Fev/2020